

PALUDISME

Dr Johann Cailhol, Dr Paul-Henri Consigny

Institut Pasteur, centre médical, consultation de pathologie infectieuse, tropicale et de médecine des voyages,
centre d'infectiologie Necker-Pasteur, 75674 Paris Cedex 15.

johann.cailhol@pasteur.fr

objectifs

CONNAÎTRE les circonstances imposant la recherche d'un paludisme et les examens complémentaires permettant de confirmer le diagnostic et d'évaluer le retentissement. **CONNAÎTRE** les critères de gravité, les principes de l'hospitalisation.

CONNAÎTRE le traitement et les principes de la surveillance d'un accès palustre. **CONNAÎTRE** les principes de la prévention antivectorielle et de la protection médicamenteuse. **ACCÉDER** aux sources d'information permettant la mise en œuvre des mesures de prophylaxie adaptées. **IDENTIFIER** les situations d'urgence et **PLANIFIER** leur prise en charge.

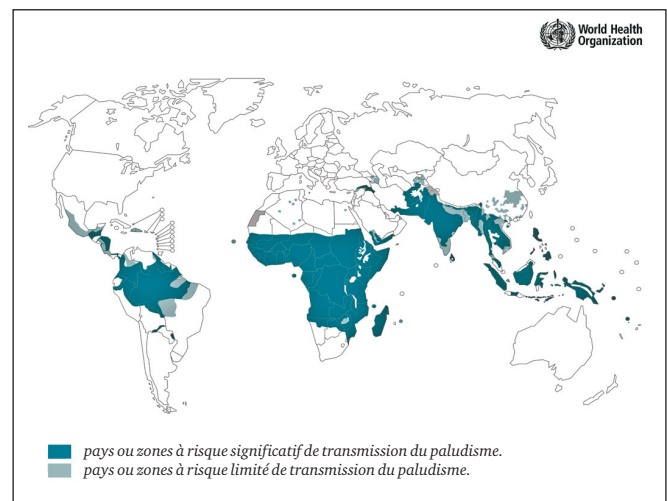


FIGURE 1 Zones d'endémicité palustre, 2010.

Source : © WHO 2011. All rights reserved. Avec autorisation.

En 2012, le paludisme était endémique ou présent sous forme épidémique dans 99 pays dans le monde, plaçant 3 milliards d'individus à risque d'infection par une ou plusieurs des 5 espèces plasmodiales répertoriées (fig. 1). La mortalité mondiale par le paludisme touchait essentiellement l'Afrique sub-saharienne (90 %), et les enfants de moins de 5 ans (77 %). Bien que cette mortalité ait diminué de 45 % entre 2000 et 2012, le nombre de décès dus au paludisme s'élevait encore à environ 627 000 en 2012.

En France, le nombre de cas de paludisme d'importation a été estimé à environ 3 500 en 2012, majoritairement à *Plasmodium falciparum*. Les pays de contamination sont presque exclusivement situés en Afrique sub-saharienne. Alors que le nombre de cas déclarés de paludisme d'importation est en constante diminution, le nombre d'accès graves augmente (7 % des cas en 2011). Plus de 98 % de ces accès graves étaient dus à *Plasmodium falciparum* et provenaient également quasi exclusivement d'Afrique sub-saharienne.

Épidémiologie

Éléments d'entomologie et de parasitologie

Les *Plasmodium* sont des protozoaires faisant leur reproduction sexuée chez certaines espèces d'anophèles femelles et leur reproduction asexuée chez les humains. La transmission de *Plasmodium* s'effectue par la piqûre infectante d'un anophèle femelle. La transmission congénitale ou lors de transfusion de sang parasité reste marginale. Les anophèles sont des moustiques de la famille des Culicidés, qui vivent dans les zones tropicales et subtropicales du globe. Dans ces zones, 3 éléments nécessaires à leur reproduction coexistent : de la nourriture (sang humain ou animal), de l'eau (pour la ponte, puis la croissance des larves et nymphes) et de la chaleur (pour leur développement). L'anophèle femelle, après avoir été fécondée, va pondre dans des collections d'eau et le développement de l'œuf vers un nouvel adulte va mettre au minimum 8 jours. Les anophèles adultes vivent à proximité de la collection d'eau qui leur a donné naissance.

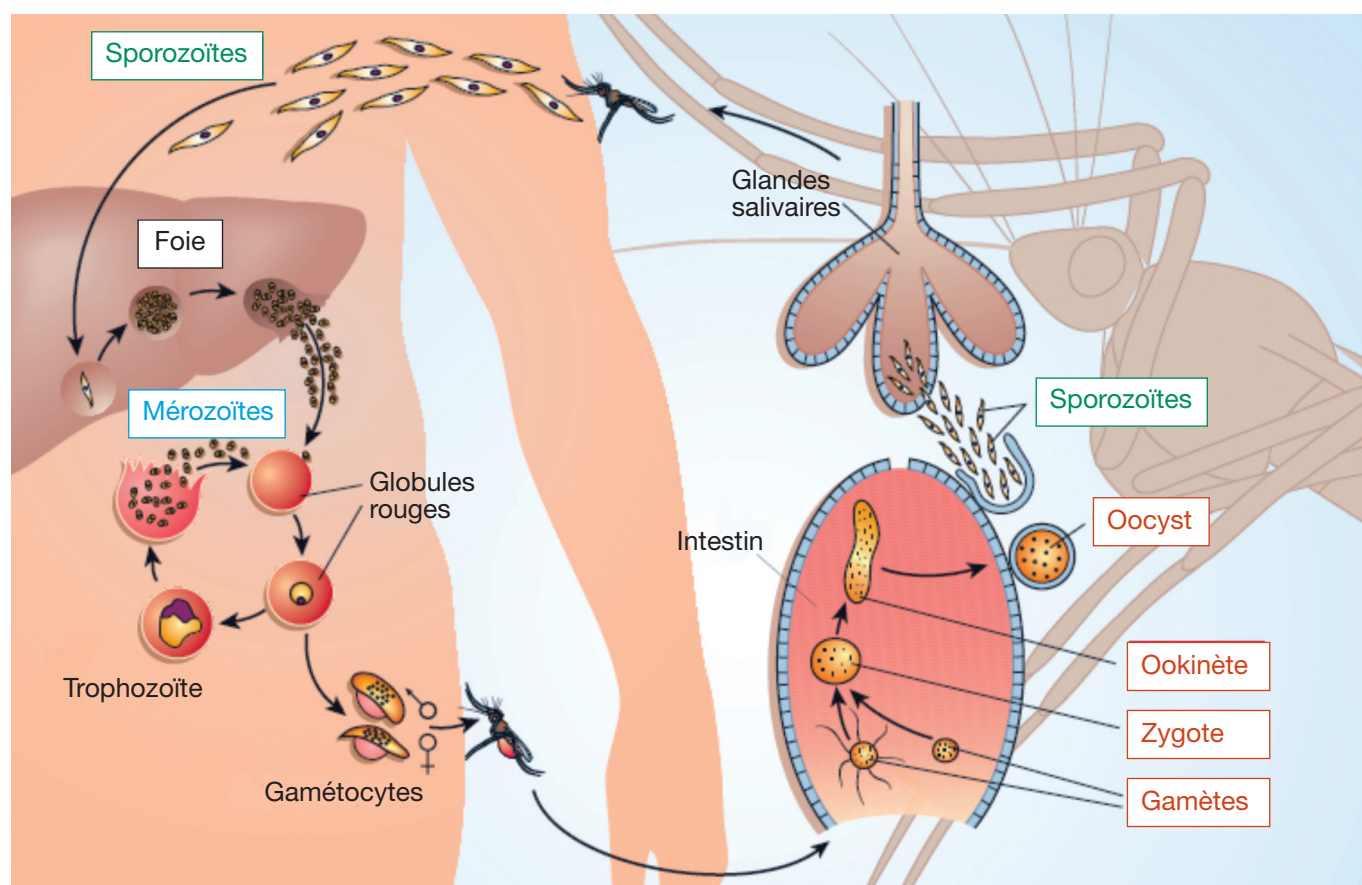


FIGURE 2 Cycles asexué et sexué. Source : © Nature. All rights reserved. Avec autorisation.

Les femelles, seules potentiellement infectantes, piquent dès la tombée du jour et toute la nuit et vivent au maximum 30 jours.

Il existe 5 espèces plasmodiales : une potentiellement mortelle et la plus largement répandue, *P. falciparum* et 4 autres, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*. La vie de *Plasmodium* peut se diviser en 3 cycles, communs aux 5 espèces de *Plasmodium*, qui sont détaillés ci-dessous (fig. 2).

1. Cycle sexué, ou étape anophélienne

L'anophèle femelle, lors de son repas sur un humain impaludé, va aspirer, avec le sang, des trophozoïtes, des schizontes et des gamétocytes. Seuls les gamétocytes vont poursuivre leur reproduction sexuée en produisant des sporozoïtes. Ces derniers, stockés dans les glandes salivaires, sont injectés dans le sang du prochain animal ou humain. Le cycle sexué complet dure de 10 à 40 jours, en fonction de la température extérieure et de l'espèce d'anophèle.

2. Cycle asexué hépatique chez l'humain (schizogonie hépatique)

Une fois les sporozoïtes injectés dans la circulation sanguine chez l'humain, ils pénètrent rapidement dans les hépatocytes, et prennent le nom de cryptozoïtes. En cas d'infection par *P. vivax* ou *P. ovale*, les cryptozoïtes peuvent rester quiescents (devenant

des hypnozoïtes) pendant une période allant jusqu'à 5 à 7 ans pour *P. ovale*, et effectuer ensuite un cycle hépatique retardé. En revanche, si les cryptozoïtes se multiplient immédiatement (seule alternative pour *P. falciparum*), ils se transforment en environ 7 jours en schizontes matures dans les hépatocytes. Les schizontes, en éclatant, libèrent des mérozoïtes dans la circulation sanguine, où ils pénètrent dans les hématies par endocytose.

3. Cycle asexué érythrocytaire chez l'humain (schizogonie érythrocytaire)

Dans les hématies, les mérozoïtes effectuent leur transformation en trophozoïtes puis schizontes matures. La lyse des hématies libère de nouveaux mérozoïtes, qui vont contaminer d'autres hématies. La durée de ce cycle est de 24 heures pour *P. knowlesi*, 48 heures pour *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. ovale* et de 72 heures pour *P. malariae*. Cette étape s'effectue presque exclusivement dans les capillaires (surtout cérébraux) pour *P. falciparum*, expliquant l'apparition possible de signes de gravité. Après quelques cycles, des gamétocytes commencent à apparaître dans les hématies et sont libérés dans la circulation lors de l'hémolyse. Le cycle sexué, ou étape anophélienne, peut ainsi recommencer.

Répartition mondiale du paludisme

L'épidémiologie mondiale du paludisme est sous l'influence de facteurs multiples : climatologiques (persistance ou multiplication des gîtes larvaires en fonction de la pluviométrie, optimisation des conditions de reproduction sexuée de *Plasmodium* avec le réchauffement climatique), parasitologiques (acquisition de résistances successives, **v. Focus, p. 1433**), entomologiques (développement de résistances des anophèles aux insecticides), et socio-économiques (accès limité à la prévention personnelle antivectorielle et aux mesures de chimioprophylaxie collective, conditions sanitaires et de drainage des eaux usées propices au développement des vecteurs).

P. falciparum est l'espèce plasmodiale la plus répandue dans le monde. Il ne se développe que dans les zones tropicales, en Afrique, en Asie forestière et en Amazonie. *P. vivax* est le deuxième en fréquence et se répartit entre les latitudes 37° N et 25° S, en Asie, Afrique de l'Est et Amérique centrale et du Sud, tandis que *P. ovale* est présent principalement en Afrique, surtout dans les zones épargnées par *P. vivax*, à l'ouest et au centre. Enfin, *P. malariae* est beaucoup plus rare mais retrouvé sur les 3 continents sus-cités, et *P. knowlesi* est limité aux zones forestières de Malaisie.

En outre, la climatologie permet de distinguer 2 faciès de transmission du paludisme : une zone endémique stable, dans laquelle la transmission se fait toute l'année, en raison d'un climat tropical constant (essentiellement *P. falciparum*), et une zone d'endémie instable, où le paludisme sévit sous forme d'épidémies saisonnières, annuelles ou non, survenant en fonction de la pluviométrie. Ceci concerne les zones tempérées chaudes et surtout *P. vivax*.

Formes cliniques

Les symptômes du paludisme sont directement liés au cycle érythrocytaire du parasite dans l'organisme et à ses conséquences. Les 5 espèces plasmodiales diffèrent selon des critères parasitologiques (caractéristiques de l'hématie parasitée et du cycle parasitaire) et cliniques (durée d'incubation, complications potentielles, périodicité des accès de reviviscence, délai de survenue des recrudescences tardives). Les différences cliniques sont résumées dans le **tableau 1**. Certains symptômes sont communs à toutes les formes, avec des variations en termes de périodicité des accès.

Accès de primo-invasion palustre, commun à toutes les formes de *Plasmodium*

Il survient chez les sujets non immuns (voyageurs, migrants ayant perdu leur immunité en résidant en zone non endémique, ou enfants résidant en zone endémique mais n'ayant pas encore acquis d'immunité) après une incubation minimale de 7 jours correspondant au cycle hépatique. L'incubation peut durer jusqu'à 3 mois après la sortie de la zone d'endémie pour *P. falciparum*. Des émergences sont possibles après plusieurs mois voire plusieurs années après le séjour, pour les espèces comportant des hypnozoïtes (*P. vivax*, *P. ovale*) et pour *P. malariae*.

La fièvre est le signe majeur, présent dans 90 % des accès palustres. Elle survient au cours du cycle érythrocytaire, lors de l'hémolyse due à l'éclatement des schizontes dans les hématies, libérant des mérozoïtes dans la circulation. Classiquement, la fièvre

TABLEAU 1

Différences cliniques entre les 5 espèces plasmodiales

Espèce	<i>P. falciparum</i>	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. vivax</i>
Incubation	■ 7 j minimum ■ 10-15 j en moyenne ■ 3 mois maximum	■ 7-21 j*	■ 14-21 jours	■ 15 j à quelques mois	■ 12-21 j ■ jusqu'à 9 mois
Primo-invasion	■ Typique	■ Typique	■ Fruste	■ Absent ou fruste	■ Typique
Reviviscence	■ Fièvre tierce (toutes les 48 h) ■ Uniquement à la suite d'une primo-invasion non traitée	■ Fièvre quotidienne (toutes les 24 h)	■ Fièvre quarte (toutes les 72 h) ■ Jusqu'à 20 ans si non traité	■ Fièvre tierce ■ Jusqu'à 7 ans si non traité	■ Fièvre tierce ■ Jusqu'à 4 ans si non traité
Formes graves	■ 6-10 % des cas	■ 6 % des cas	■ Non	■ Non	■ Rare mais possible, surtout en cas de souche chloroquino-résistante

* Valeurs extrêmes de délai d'incubation, encore mal connu.

TABLEAU 2

Critères de définition du paludisme grave d'importation à *P. falciparum**

Pronostic	Critères cliniques ou biologiques	Fréquence
+++	Défaillance neurologique incluant : ■ obnubilation, confusion, somnolence, prostration ■ coma avec score de Glasgow < 11	+++
+++	Défaillance respiratoire incluant : ■ si VM ou VNI : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg ■ si non ventilé : $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg et/ou $\text{SpO}_2 < 90$ % en air ambiant et/ou fréquence respiratoire > 32/min ■ signes radiologiques : images interstitielles et/ou alvéolaires	+
+++	Défaillance cardiocirculatoire incluant : ■ pression artérielle systolique < 80 mmHg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire ■ patient recevant des drogues vaso-actives quel que soit le chiffre de pression artérielle ■ signes périphériques d'insuffisance circulatoire sans hypotension	++
++	Convulsions répétées : ≥ 2 par 24 h	+
++	Hémorragie : définition clinique	+
+	Ictère : clinique ou bilirubine totale > 50 $\mu\text{mol/L}$	+++
+	hémoglobininurie macroscopique	+
+	Anémie profonde : hémoglobine < 7 g/dL, hématocrite < 20 %	+
+	Hypoglycémie : glycémie < 2,2 mmol/L	+
+++	Acidose : ■ bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/L ■ ou acidémie avec pH < 7,35 (surveillance rapprochée dès que bicarbonates < 18 mmol/L)	++
+++	Toute hyperlactatémie : ■ dès que la limite supérieure de la normale est dépassée ■ <i>a fortiori</i> si lactate plasmatique > 5 mmol/L	++
+	Hyperparasitémie : dès que parasitémie > 4 %, notamment chez le non-immun (selon les contextes, les seuils de gravité varient de 4 à 20 %)	+++
++	Insuffisance rénale : ■ créatininémie > 265 $\mu\text{mol/L}$ ou urée sanguine > 17 mmol/L ■ et diurèse < 400 mL/24 h malgré réhydratation	+++

* Révision 2007 de la conférence de consensus 1999 de la SPILF.
VM : ventilation mécanique, VNI : ventilation non invasive.

est progressivement croissante, peut atteindre plus de 40 °C, est anarchique (pas de périodicité), car les cycles érythrocytaires sont encore asynchrones. Un tableau pseudo-grippal accompagne souvent la fièvre, avec céphalées et signes digestifs (diarrhée, nausées, vomissements...). Chez l'enfant, les signes digestifs peuvent être au premier plan (piège de la gastro-entérite fébrile).

Au-delà de ces signes d'appel, l'interrogatoire, étape capitale du diagnostic, doit identifier la durée d'évolution des symptômes et la prise d'antipaludiques, que ce soit en traitement présomptif (risque de frottis et de goutte épaisse « faussement » négatifs) ou en chimioprophylaxie (dont la prise même annoncée comme régulière par le patient ne doit pas faire récuser le diagnostic). En outre, l'examen clinique doit être extrêmement attentif pour détecter précocement des signes de gravité. La fièvre peut être absente lors de l'examen (en dehors du cycle d'hémolyse, en cas de prise d'antipyrétiques ou d'antipaludiques).

En raison de la gravité potentielle d'un accès à *P. falciparum* méconnu, un principe en médecine des voyages est de considérer que « toute fièvre au retour de zone tropicale est un paludisme jusqu'à preuve du contraire ».

Accès de reviviscence palustre

Les accès de primo-invasion par *P. vivax*, *P. ovale* ou *P. malariae* peuvent être asymptomatiques ou passer inaperçus, et donner lieu ensuite à des accès intermittents. Ils correspondent à des reviviscences schizogoniques à partir d'hypnozoïtes intrahépatiques (*P. vivax* et *P. ovale*) ou à un réveil d'une schizogonie érythrocytaire latente (*P. malariae*). Ils peuvent également succéder à un accès de primo-invasion par *P. falciparum* si l'accès est non ou mal traité.

L'accès comporte 3 stades, très stéréotypés : un stade de frissons avec sensations de froid intense et ascension thermique, d'une durée d'une heure ; un stade de chaleur avec un plateau fébrile à 40-41 °C, d'une durée de 3-4 heures ; un stade de sueurs avec défervescence brutale, d'une durée de 2-4 heures.

Les accès surviennent par périodes régulières, en fonction de la durée de la schizogonie érythrocytaire (tableau 1).

Accès grave (*P. falciparum* quasi exclusivement)

Les signes de gravité, listés dans le tableau 2, sont liés à la physiopathologie et au cycle parasitaire. Ils peuvent être présents d'emblée, ou s'installer secondairement en cas de primo-invasion à *P. falciparum* méconnue.

Les signes de gravité peuvent être consécutifs à :

- la lyse des hématies dans les capillaires et un phénomène de cyto-adhérence, provoquant une hypoxie des organes concernés : hypoxie cérébrale (troubles de la conscience, convulsions, prostration), pulmonaires (détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire lésionnel), rénaux (insuffisance rénale aiguë) ;
- une souffrance viscérale généralisée (hyperlactatémie, acidose, hypoglycémie, collapsus circulatoire) ;
- une hémolyse sévère (anémie sévère, ictère grave).

POINTS FORTS À RETENIR

- 🔴 Le paludisme est une maladie parasitaire due à un protozoaire intracellulaire, *Plasmodium*, transmis par la piqure d'un moustique infectant, l'anophèle femelle.
- 🔴 Il sévit dans les zones tropicales et subtropicales, majoritairement en Afrique, où il représente la première cause de mortalité des enfants de moins de 5 ans qui y vivent.
- 🔴 Les voyageurs vers les zones endémiques palustres sont également exposés à cette maladie, et il convient donc :
 - de connaître les moyens de sa prévention, associant une chimioprophylaxie et une protection personnelle antivectorielle ;
 - d'évoquer systématiquement un paludisme chez un voyageur fébrile au retour de zone d'endémie, ce d'autant que l'accès palustre peut être plus grave chez un individu non immun.
- 🔴 Parmi les 5 espèces de *Plasmodium* connues à ce jour, une, *P. falciparum*, est prépondérante et peut s'accompagner de formes graves potentiellement mortelles. Il est donc impératif d'en faire le diagnostic en urgence, par frottis sanguin, goutte épaisse et éventuellement test de diagnostic rapide, d'en rechercher les signes de gravité et d'en assurer une prise en charge thérapeutique urgente dans un environnement adapté à la forme clinique observée.
- 🔴 L'évolution des résistances du *Plasmodium* aux antipaludiques impose une mise à jour régulière des recommandations thérapeutiques : il est donc impératif de bien connaître une source fiable d'information sur ces recommandations, le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH).

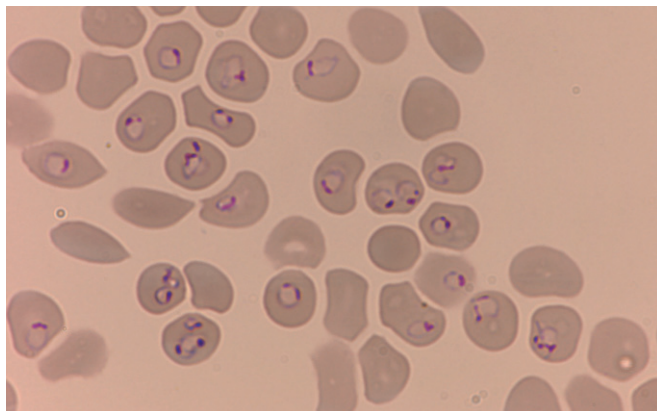


FIGURE 1 Frottis sanguin mettant en évidence de nombreux trophozoïtes de *Plasmodium falciparum*.

Une hyperparasitémie > 4 % sur le frottis, isolée, chez un sujet non immun, n'est pas un critère de gravité *stricto sensu*, mais est à considérer avec attention en raison du risque d'apparition rapide de critères de gravité. Une parasitémie supérieure à 10 % est un signe de gravité et, si elle est supérieure à 20 %, nécessite une hospitalisation en réanimation, même en l'absence d'autres critères de gravité.

Autres formes

Il existe des formes beaucoup plus rares, telles que la fièvre bilieuse hémoglobinoïdique, la splénomégalie chronique (paludisme viscéral évolutif ou splénomégalie palustre hyperréactive), la néphrite quartane (liée à *P. malariae*), ou des formes asymptomatiques (surtout chez des individus semi-immuns, originaires d'un pays d'endémie stable et ayant récemment émigré).

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur la recherche directe du parasite ou de ses antigènes, toujours en urgence (rendu de résultat impérativement < 2 heures).

La mise en évidence du parasite repose sur la combinaison du frottis et de la goutte épaisse, voire de tests de diagnostic rapide fondés sur la détection d'antigènes de *Plasmodium*.

Le frottis mince permet de faire un diagnostic d'espèce (fig. 3) et d'évaluer la parasitémie.

La goutte épaisse est plus sensible que le frottis pour les faibles parasitémies (détection à partir de 10 parasites par microlitre de sang, contre 100-150 pour le frottis), mais sa lecture est techniquement difficile et ne permet pas le diagnostic d'espèce.

Le frottis et la goutte épaisse sont opérateurs-dépendants. Ils peuvent donc être rendus faussement négatifs en cas de parasitémie faible (patient sous chimioprophylaxie ou traitement présomptif mal conduit, par exemple). Pour ces raisons, la recherche d'antigènes de *Plasmodium* par bandelettes immuno-chromatographiques est d'une grande valeur ajoutée. Les antigènes détectés sont soit communs à tous les *Plasmodium* (pLDH ou aldolase), mais avec des sensibilités différentes pour chaque espèce, soit spécifiques d'un *Plasmodium* donné, comme l'antigène HRP2 (*P. falciparum*, avec un seuil de détection de 100 parasites par microlitre, proche de celui du frottis), les antigènes PfLDH (*P. falciparum*) ou PvLDH (*P. vivax*). Il est à noter que l'antigène HRP2 peut rester positif après la fin du traitement, en général pendant deux semaines, sans corrélation avec une rechute.

Les signes biologiques indirects de paludisme peuvent être d'une grande aide en cas de négativité des tests de détection directs du parasite et de forte présomption clinique. Ils sont consécutifs à l'hémolyse (hyperbilirubinémie libre, lactate déshydrogénase élevée, anémie normocytaire normochrome régénérative, thrombopénie par séquestration splénique) et au cycle hépatique (cytolyse). Il n'y a pas d'hyperéosinophilie.

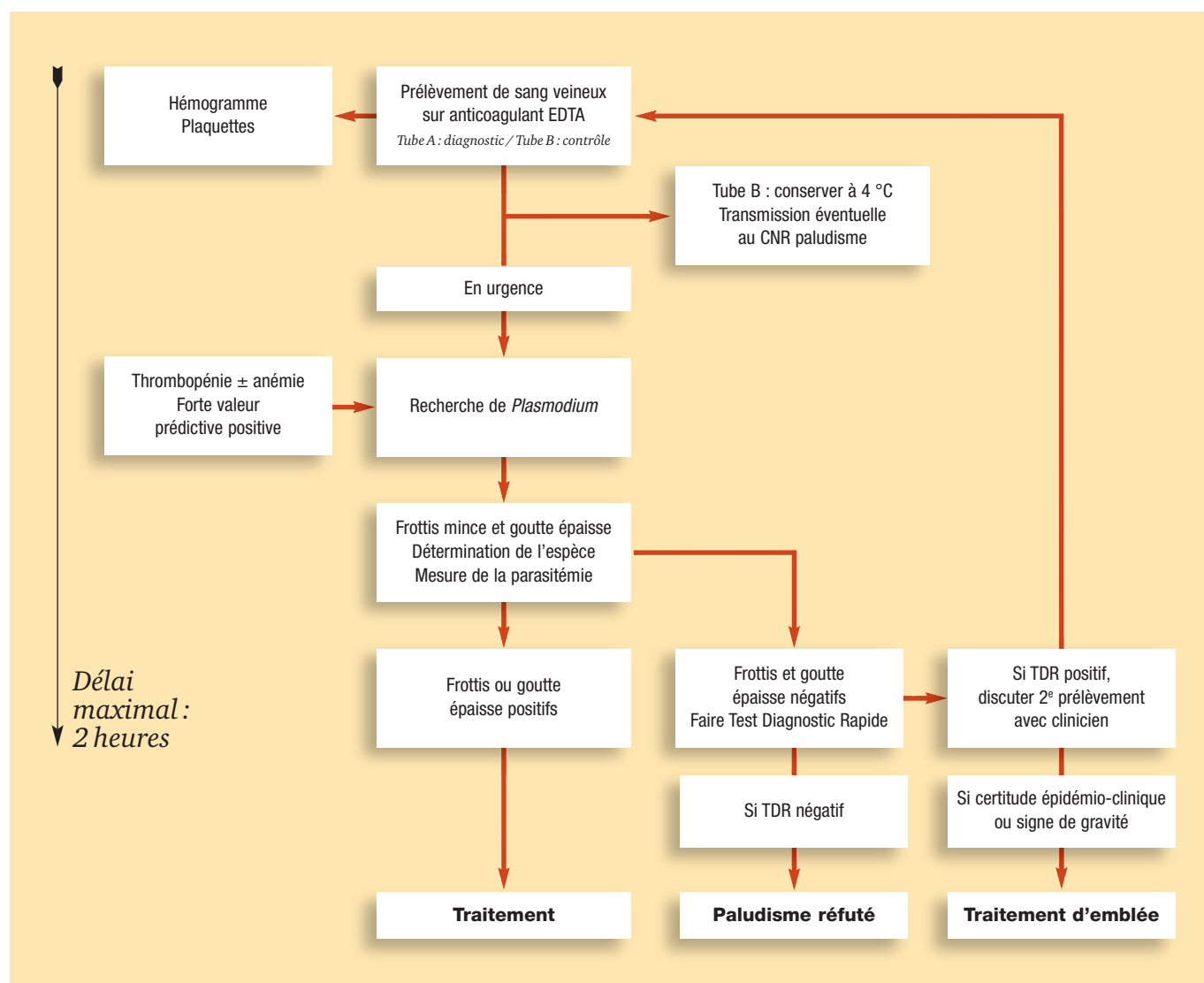


FIGURE 4 Algorithme de diagnostic biologique d'un accès palustre (révision 2007 de la conférence de consensus 1999 de la SPILF).

La sérologie n'a pas de place dans l'urgence, elle peut être utile pour le diagnostic de certaines formes chroniques. Le diagnostic moléculaire est utile pour les suspicions de co-infections ou d'infections à *P. knowlesi*.

Un algorithme résume la démarche diagnostique biologique en cas de suspicion de paludisme (fig. 4).

Prise en charge thérapeutique

Dans tous les cas, il s'agit d'une urgence thérapeutique, et le traitement approprié doit être mis en route dès le diagnostic posé (ou suspecté dans les formes graves), sans attendre un éventuel transfert ou une hospitalisation.

Ambulatoire ou hospitalisation ?

Les critères de prise en charge ambulatoire d'un accès palustre sont bien codifiés (fig. 5). En plus des critères de gravité déjà énumérés ci-dessus (mais moins sévères pour les critères biologiques), il s'agit des facteurs de risque de mauvaise observance ou de mauvaise tolérance du traitement, ainsi que certains terrains particuliers.

Prise en charge de l'accès simple à *P. falciparum*

Le traitement de première intention d'un accès palustre simple repose sur une bithérapie d'antipaludiques, afin d'éviter l'émergence de mutants résistants. Plusieurs associations ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour cette indi-

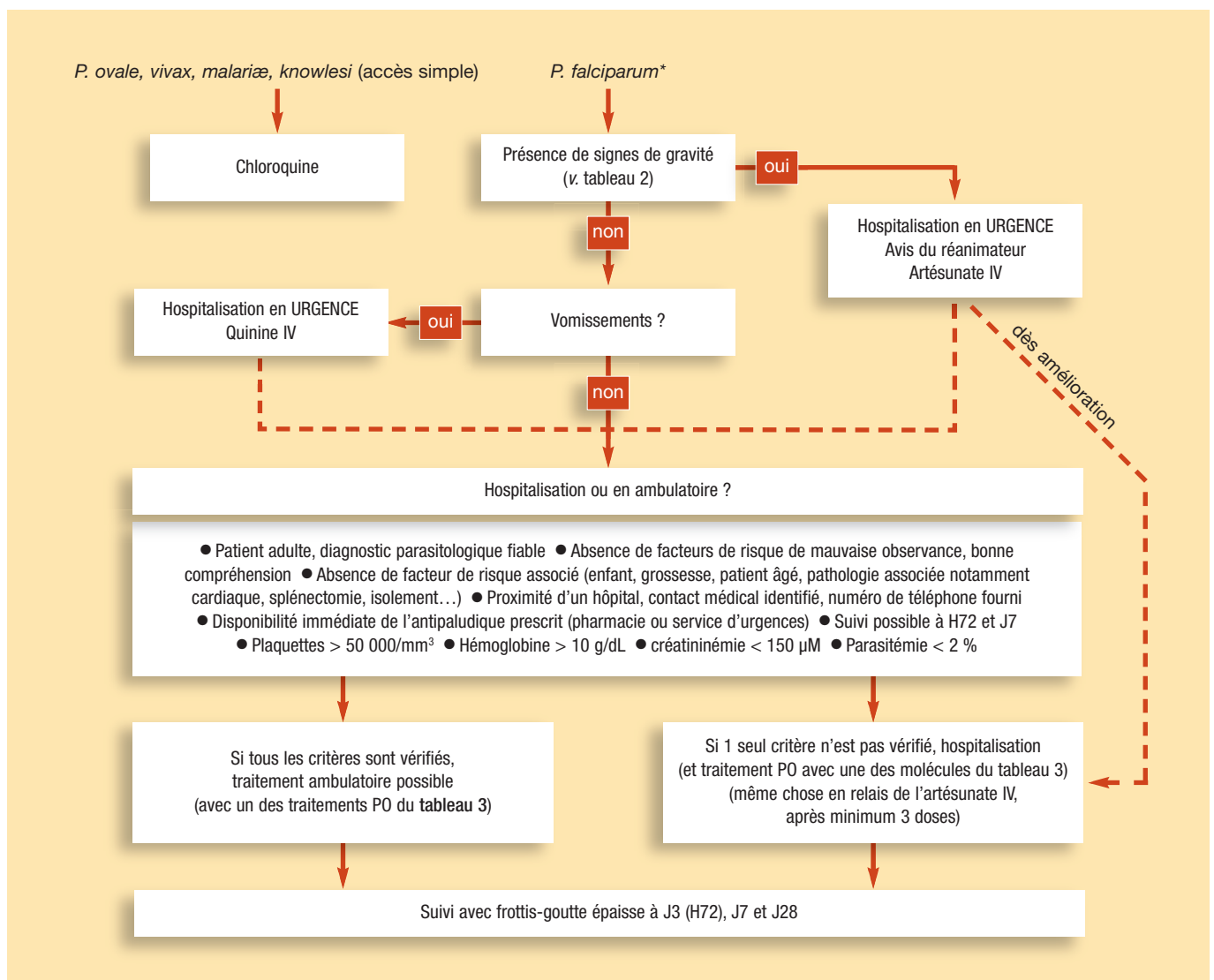


FIGURE 5 Conduite à tenir thérapeutique devant un paludisme d'importation (d'après la révision 2007 de la conférence de consensus 1999 de la SPILF).

* En cas de biparasitisme, d'espèce non précisée ou d'accès palustre grave à *P. non falciparum*, traiter comme un *P. falciparum*.

cation (tableau 3) : dihydroartémisinine-pipéraquline, atovaquone-proguanil et artéméther-luméfántrine. En cas de contre-indication à ces associations, la méfloquine (hors zones frontalières de la Thaïlande) ou la quinine peuvent être utilisées. Dans le cas où la quinine serait utilisée, la doxycycline (ou la clindamycine) y est associée pour les retours d'Amazonie ou des frontières thaïlandaises (en principe, pas d'autorisation temporaire d'utilisation [ATU] pour l'artésunate IV en dehors des formes graves).

L'absence de rejet des comprimés, garante de l'efficacité du traitement, est étroitement surveillée. En cas de vomissements, le traitement sera basé sur la quinine par voie intraveineuse, avec un relais oral par quinine dès l'arrêt des vomissements.

La défervescence thermique, consécutive à la clairance parasitaire, est rapide pour les associations basées sur les dérivés de l'artémisinine (< 48 h en général). Elle peut être plus prolongée (jusqu'à 72 heures), pour l'association atovaquone-proguanil.

Prise en charge ambulatoire des accès de primo-invasion ou des reviviscences à *Plasmodium non falciparum*

Le traitement curatif des accès palustres à *P. non falciparum* (et il en est de même pour celui des accès simples au seul *P. falciparum* encore chloroquino-sensible de la zone Caraïbes) est basé sur la chloroquine (Nivaquine), à la dose de 500 mg/j pendant 5 jours (soit une dose totale de 35 à 40 mg/kg) ou sur la quinine,

TABLEAU 3

Antipaludiques utilisables en traitement d'un accès palustre simple à *P. falciparum* chez l'adulte et l'enfant

	Première intention			Deuxième intention	
DCI	Artéméther-luméfantrine	Dihydroartémisine-pipéraquine	Atovaquone-proguanil	Méfloquine	Quinine
Nom commercial	Riamet	Eurartesim	Malarone	Lariam	Quinimax
Posologie*	Cp à 20/120 mg ■ 5 –< 15 kg (1/prise) ■ 15 –< 25 kg (2/prise) ■ 25 –< 35 kg (3/prise) ■ ≥ 35 kg (4/prise)	Cp à 20/160 mg ■ 5 –< 7 kg (½/j) ■ 7 –< 13 kg (1/j) Cp à 40/320 mg ■ 13 –< 24 kg (1/j) ■ 24 –< 36 kg (2/j) ■ 36 –< 75 kg (3/j) ■ 75-100 kg (4/j)	Cp à 62,5/25 mg ■ 5 –< 9 kg (2/j) ■ 9 –< 11 kg (3/j) Cp à 250/100 mg ■ 11-20 kg (1/j) ■ 21-30 kg (2/j) ■ 31-40 kg (3/j) ■ > 40 kg (4/j)	Cp à 250 mg ■ 25 mg/kg (3 prises) ■ chez l'adulte : ↳ 3 cp à H0 ↳ 2 cp à H8 ↳ 1 c à H16 si poids ≥ 60 kg	Cp à 125 ou 500 mg ■ 8 mg/kg/8 h (= 3 fois par jour) ■ Association à la doxycycline (200 mg/j) voire à la clindamycine (10 mg/kg/8 h) en cas de séjour en Amazonie ou aux frontières de la Thaïlande ■ Par voie IV : même posologie, sans dose de charge dans l'accès simple
Durée	■ 6 prises sur 3 jours : ↳ H0 ↳ H8 ↳ H24, ↳ H36 ↳ H48 ↳ H60	■ 3 jours	■ 3 jours	■ 1 jour	■ 7 jours
Modalités de prise et de surveillance	■ À prendre au cours du repas ■ Éviter les traitements concomitants allongeant le QT	■ À prendre à jeun ■ Éviter les traitements concomitants allongeant le QT ■ Ne pas renouveler la prise dans les 2 mois qui suivent	■ À prendre avec un repas ou une collation lactée		■ Éviter les traitements concomitants allongeant le QT ■ Par voie IV : suivi ECG, glycémie, quininémie
Effets secondaires notables	■ Allongement du QT		■ Troubles digestifs	■ Troubles digestifs, neuropsychiatriques	■ Cinchonisme ■ Hypoglycémie ■ Allongement du QT ■ Diminution du seuil épileptogène
Contre-indications	■ Allongement du QT ■ Certaines cardiopathies ■ Troubles ioniques ■ Hypersensibilité		■ Hypersensibilité	■ Antécédents neuropsychiatriques (dont convulsions) ■ Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ■ Insuffisance hépatique sévère ■ Hypersensibilité	■ Antécédent de fièvre bilieuse hémoglobinurique ■ Troubles de la conduction intraventriculaires ■ Prise de méfloquine ou d'astémizole ■ Hypersensibilité
Enfant	■ Oui > 5 kg	■ Oui > 5 kg	■ Oui > 5 kg	■ Oui > 5 kg	■ Oui > 9 kg
Femme enceinte	■ Non	■ Non	■ Oui	■ Non recommandé	■ Oui

* Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés.

à la dose de 500 mg trois fois par jour pendant 7 jours. En cas de suspicion de *P. vivax* résistant à la chloroquine, une des trois bithérapies ou la méfloquine peuvent être utilisées.

Un traitement d'éradication par un produit schizonticide hépatique et hypnozoïticide est indiqué dès le premier accès pour *P. vivax* ou *P. ovale*, afin de limiter le risque de rechute et d'éviter une transmission autochtone dans les zones où des vecteurs potentiels sont présents (par exemple la Corse). Ce traitement repose sur la primaquine (en ATU nominative), à 30 mg/j (ou 0,5 mg/kg/j avec un maximum de 30 mg/j pour les enfants) pendant 14 jours, après s'être assuré de l'absence de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car il existe alors un risque d'anémie hémolytique. Cette complication est recherchée pendant et au décours du traitement, même en l'absence de déficit.

Prise en charge de l'accès palustre avec signes de gravité (*P. falciparum* ou non)

Le traitement de première intention repose sur l'artésunate IV (Malacef), en urgence (disponible sur ATU nominative). La posologie est de 2,4 mg/kg à H0, H12, H24, puis toutes les 24 heures, sur un total de 7 jours (9 doses au maximum). Le relais par voie orale est instauré au minimum après 3 doses d'artésunate IV et est impératif pour toute durée inférieure à 7 jours.

Le relais est pris par le schéma habituel curatif avec une des associations contenant des dérivés d'artémisinine, ou, en cas de contre-indication, par l'association atovaquone-proguanil ou la méfloquine.

En cas d'indisponibilité de l'artésunate IV dans les 2 heures qui suivent le diagnostic, un traitement par quinine IV sera entrepris en urgence (dose de charge 16 mg/kg sur 4 heures, puis, 4 heures plus tard, 8 mg/kg/8 h IV à la seringue électrique), tout en surveillant la glycémie et l'électrocardiogramme. Un traitement symptomatique est associé. Le relais par artésunate IV est entrepris dès que possible, au maximum dans les 24 heures.

Terrains particuliers

1. Femmes enceintes

L'artésunate IV peut être utilisé chez la femme enceinte au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse, en raison des bénéfices apportés en termes de morbi-mortalité au cours des accès graves. Au cours du premier trimestre, son utilisation par rapport à celle de la quinine doit être mise en balance à la gravité de l'accès. Les accès simples à *P. falciparum* sont traités par quinine orale ou par atovaquone-proguanil en l'absence d'alternative et les accès simples à *P. non falciparum* par chloroquine. Une surveillance obstétricale est nécessaire dans tous les cas.

2. Enfants

La prise en charge doit systématiquement avoir lieu en milieu hospitalier pour tout type d'accès à *P. falciparum*, du fait de la fréquence des troubles digestifs et de l'aggravation potentiellement rapide. En cas d'accès grave, la prise en charge est identique à

celle de l'adulte (artésunate IV), sans limite inférieure d'âge. En cas d'accès simple, le traitement se fait par atovaquone-proguanil, artéméter-luméfantrine, dihydroartémisinine-pipéraquine ou méfloquine (**tableau 3**).

Surveillance de l'efficacité et de la tolérance

Un frottis et une goutte épaisse sont recommandés à 72 heures de la mise en route du traitement curatif, à J7 et à J28, afin de détecter des rechutes précoces ou des échecs de traitement. La parasitémie doit être inférieure à 25 % de la parasitémie initiale à J3 et impérativement négative à J7. L'hémogramme et les ALAT sont également contrôlés. En outre, chez les patients traités par artésunate IV, il convient de rechercher une anémie hémolytique toutes les semaines pendant 4 semaines, car elle surviendrait dans 20 % des cas.

La chimioprophylaxie ne doit pas être reprise à l'issue d'un traitement curatif en cas de sortie de zone endémique.

Prévention du paludisme

Il s'agit de l'ensemble des mesures individuelles prises par le voyageur, à la fois pour éviter les piqûres d'anophèles (prophylaxie d'exposition) et pour éviter la réplication parasitaire en cas d'inoculation (chimioprophylaxie). Ces mesures individuelles s'intègrent à la lutte antivectorielle mise en place par les programmes sanitaires nationaux des pays endémiques.

Protection personnelle antivectorielle

Elle repose sur l'utilisation systématique d'une moustiquaire imprégnée d'insecticide, de répulsifs cutanés, et sur le port de vêtements longs et couvrants, imprégnés d'insecticides, du crépuscule à l'aube. L'efficacité relative des différents moyens de prévention personnelle antivectorielle est rapportée dans le **tableau 4**, la liste des répulsifs disponibles et leurs modalités d'utilisation selon l'âge dans le **tableau 5**.

Chimioprophylaxie antipaludique

En complément de la prévention personnelle antivectorielle, une chimioprophylaxie doit être envisagée. Le choix de prescription dépend de facteurs individuels, comme l'âge, la présence d'une grossesse, d'antécédents pathologiques ou d'intolérance médicamenteuse, ou liés au séjour : lieu, durée, type et conditions de séjour (saison, zone urbaine ou rurale, proximité d'un centre de soins), type de *Plasmodium* prédominant, présence de chimiorésistance. De manière générale, il faut retenir que la chimioprophylaxie vise prioritairement à prévenir les risques d'infection à *P. falciparum* puisqu'elle n'empêche que l'accès primaire, pas les rechutes. Elle est donc impérative pour tout séjour en Afrique sub-saharienne, et doit être discutée en Asie et Amérique du Sud forestière. En Asie, les séjours dans les grandes villes ne nécessitent pas de chimioprophylaxie, de même que dans les zones touristiques du Sud-Est asiatique.

TABLEAU 4

Efficacité relative des différents moyens de protection personnelle antivectorielle

Moyens de protection	Efficacité relative
■ Moustiquaire imprégnée d'insecticide*	++++
■ Moustiquaire, imprégnée ou non, de berceau, de poussette, pour enfant avant l'âge de la marche	++++
■ Pulvérisation intra-domiciliaire de « bombes » insecticides (disponibles dans le commerce)	+
■ Diffuseur électrique d'insecticide (à l'intérieur)	++
■ Moustiquaires grillagées aux fenêtres et portes	+++
■ Climatisation	+
■ Ventilation	+
■ Répulsifs cutanés	+++
■ Vêtements imprégnés d'insecticide*	++
■ Serpentin fumigène (à l'extérieur)	+

* Insecticides pour imprégnation : perméthrine, bifenthrine, deltaméthrine.

La classification française répartit les pays en 4 groupes selon le niveau de résistance du *P. falciparum* aux antipaludiques :

- groupe 0 : absence de paludisme ;
- groupe 1 : absence de résistance à la chloroquine (tous les pays où *P. vivax* est quasi exclusif – surtout en Amérique centrale – ainsi qu'en Haïti et en République dominicaine, seuls pays en groupe 1 avec *P. falciparum*) ;

- groupe 2 : faible fréquence de la résistance à la chloroquine (principalement le sous-continent indien) ;
- groupe 3 : grande fréquence de la résistance ou présence de multirésistance (tous les pays d'Afrique sub-saharienne y compris Madagascar, l'Amazonie, l'Asie du Sud-Est, en particulier les frontières Cambodge-Thaïlande-Myanmar-Laos). Le détail de la liste des pays de chacun de ces groupes, ainsi que les modalités de chimioprophylaxie recommandées sont mis à jour annuellement par le Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation du Haut Conseil de la santé publique, et paraissent chaque année en juin dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) publié par l'Institut de veille sanitaire.

Les chimioprophylaxies recommandées selon les 3 groupes de chimiorésistance sont résumées dans les **tableaux 6a et 6b**. Leur prescription doit être bien discutée avec le patient afin d'optimiser son observance.

En cas de voyages fréquents ou d'expatriations prolongées (> 6 mois) avec difficultés d'accès à un diagnostic rapide, la prescription d'un traitement de réserve (= traitement présomptif d'urgence) peut être discutée. Il utilise une des associations du **tableau 3**.

Développement vaccinal

Plusieurs essais de développement vaccinal ont eu lieu ou sont en cours. Cependant, en raison de la complexité de l'interaction du parasite avec le système immunitaire de l'hôte, et de la grande variabilité antigénique du parasite, les résultats, bien que prometteurs, sont encore insuffisants. •

J. Cailhol déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

P.-H. Consigny déclare avoir participé à des conférences pour l'entreprise Pfizer et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Novartis Vaccins.

TABLEAU 5

Répulsifs recommandés pour la prévention des piqûres d'anophèles

	Nombre maximal d'applications/jour	DEET*	Picaridine	Citriodiol	IR3535
6 mois-marche	1	30 %		20-30 %	20 %
Marche-24 mois	2	30 %		20-30 %	20 %
24 mois-12 ans	2	30 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %
> 12 ans	3	30-50 %	20-30 %	20-30 %	20-35 %
Femmes enceintes	3	30 %	20 %	20 %	20 %

* La concentration minimale efficace contre les anophèles vecteurs du paludisme est, pour le DEET, de 30 %. Dans le cadre de la directive Biocide 98/8/CE, le DEET a fait l'objet d'une restriction d'usage chez l'enfant de moins de 2 ans ; cependant, en cas de risque élevé de maladie vectorielle, il est utilisable sur une période courte en respectant scrupuleusement le nombre d'applications maximal admis et les conditions pratiques d'utilisation chez l'enfant.

Chimio prophylaxie antipaludique chez l'adulte selon les groupes de chimiorésistance

Groupe de chimiorésistance	Population générale	Femme enceinte
Groupe 1	■ Chloroquine ➔ Nivaquine 100 mg/j ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
Groupe 2	■ Chloroquine + Proguanil ➔ Nivaquine 100 mg/j et ➔ Paludrine 200 mg/j ou ➔ Savavine 1 cp/j ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	
Groupe 3	■ Atovaquone 250 mg + ■ Proguanil 100 mg ➔ Malarone 1 cp/j ■ À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour	■ Atovaquone 250 mg + ■ Proguanil 100 mg ➔ Malarone 1 cp/j ■ Peut être envisagée si nécessaire
	■ Méfloquine 250 mg ➔ Lariam 1 cp/semaine ■ À commencer 10-21 j avant le départ, à prendre pendant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour	
	■ Doxycycline ➔ Doxypalu 100 mg/j ou ➔ Granudoxy 100 mg/j ➔ Doxy 100 Gé 100 mg/j ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour	

Chimio prophylaxie antipaludique chez l'enfant selon les groupes de chimiorésistance

Molécule			
Chloroquine Nivaquine	Sirap à 25 mg = 5 mL Cp* sécables à 100 mg	<u>1,5 mg/kg/j</u> ➔ < 8,5 kg : 12,5 mg/j ➔ ≥ 8,5-16 kg : 25 mg/j ➔ ≥ 16-33 kg : 50 mg/j ➔ ≥ 33-45 kg : 75 mg/j	■ Attention aux intoxications accidentelles ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour ■ Pays du groupe 1 (et 2 en association avec le proguanil)
Proguanil Paludrine	Cp sécables à 100 mg	<u>3 mg/kg/j</u> ➔ 9-16 kg : 50 mg/j ➔ ≥ 16-33 kg : 100 mg/j ➔ ≥ 33-45 kg : 150 mg/j	■ Uniquement en association avec la chloroquine ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour ■ Pays du groupe 2
Méfloquine Lariam	Cp sécables à 250 mg	5 mg/kg/semaine ➔ 15-19 kg : 1/4 cp/sem ➔ 19-30 kg : 1/2 cp/sem ➔ 30-45 kg : 3/4 cp/sem	■ Contre-indications : convulsions, troubles neuropsychiatriques ■ Déconseillé : pratique de la plongée ■ À commencer 10 jours avant le départ, à prendre durant le séjour et durant les 3 semaines qui suivent le retour ■ Pays du groupe 3
Atovaquone-proguanil Malarone Enfants	Cp à 62,5 mg/25 mg	➔ 5-< 7 kg : ½ cp/j (hors AMM) ➔ 7-< 11 kg : ¾ cp/j (hors AMM) ➔ 11-< 21 kg : 1 cp/j ➔ 21-< 31 kg : 2 cp/j ➔ 31-≤ 40 kg : 3 cp/j	■ Prendre un repas ou une boisson lactée ■ À prendre pendant le séjour et durant la semaine qui suit le retour ■ Durée : 3 mois consécutifs au maximum ■ Pays des groupes 2 et 3
Malarone	Cp à 250 mg/100 mg	1 cp/j (poids > 40 kg)	
Doxycycline Doxypalu Granudoxy Doxy 50 Gé Doxy 100 Gé	Cp à 50 mg Cp à 100 mg Cp sécables à 100 mg Cp à 50 mg Cp à 100 mg	< 40 kg : 50 mg/j ≥ 40 kg : 50 mg/j	■ Contre-indications : âge < 8 ans ■ Prendre au dîner ■ À prendre pendant le séjour et durant les 4 semaines qui suivent le retour ■ Pays du groupe 3

* Avant l'âge de 6 ans, les comprimés doivent être écrasés.

Qu'est-ce qui peut tomber à l'examen ?

L'item n° 166 « Paludisme » pourrait faire l'objet d'un dossier clinique entier ou d'une grande partie d'un dossier, tant les différents aspects qui le constituent relèvent de la pratique quotidienne en pathologie infectieuse et tropicale, ou du moins doivent relever de « réflexes quasi monosynaptiques », en particulier pour ce qui concerne les modalités de diagnostic au retour de voyage, ou le caractère urgent de la prise en charge, qui sont des messages clés.

Ce dossier entier pourrait en effet aborder de façon successive :
– le volet diagnostique au retour, qui permet en outre d'aborder dans une question inaugurale les éventuels diagnostics différentiels (vus dans l'item « Voyage en pays tropical ») : il est impératif de penser systématiquement au diagnostic de paludisme, en cas de fièvre survenant au cours des 3 mois suivant un retour de zone d'endémie, même en cas de chimioprophylaxie bien conduite. Il faut donc en connaître les moyens de

diagnostic direct et indirect, et surtout le caractère urgent de ce diagnostic ;
– le volet d'évaluation et thérapeutique : une fois le diagnostic suspecté (puis établi), il faut savoir évaluer la présence ou non de signes de gravité nécessitant un avis réanimatoire au moindre doute (ou une hospitalisation en réanimation) ou, au contraire, la présence de tous les critères de prise en charge ambulatoire. Cette prise en charge relève d'un algorithme très précis, à connaître. Ensuite, il faut connaître les modalités du traitement et de sa surveillance, clinique et biologique. On peut aussi imaginer une question qui porte sur une rechute à long terme (1 ou 2 ans après l'accès de primo-invasion), faisant diagnostiquer un accès de reviviscence à *P. vivax* ou *P. ovale*, et évoquer les modalités du traitement d'éradication par primaquine ;
– le volet préventif pourrait là encore s'inscrire dans le cadre plus général du conseil aux voyageurs, avec les vaccinations et les autres conseils

avant un nouveau séjour en zone tropicale (abordé dans l'item « Voyage en pays tropical ») et donner lieu à une ou plusieurs sous-questions : il faut connaître les modalités de la prévention, en particulier ne pas oublier de recommander l'usage de la protection personnelle antivectorielle (qui est utile également pour la protection contre d'autres risques vectoriels), en plus de l'éventuelle chimioprophylaxie antipaludique. À défaut de connaître précisément toutes les zones de résistance aux antipaludiques, il faut absolument connaître (et citer !) les sources d'information fiables qui traitent de cette question.

Enfin, cet item peut permettre de se raccrocher à d'autres modules au travers de la prise en charge de catégories de personnes particulières : les femmes enceintes et les jeunes enfants en particulier, qui relèvent de spécificités de prise en charge, tant en curatif qu'en prophylactique, à connaître.

POUR EN SAVOIR +



Article **Prophylaxie du paludisme**

Rev Prat 2014;
64:748-50

SPILF. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (révision de la conférence de consensus 1999). Texte long. Med Mal Infect 2008;38(2):68-117. http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/2007-paludisme-long.pdf

Avis du HCSP du 1^{er} février 2013 relatif à la place de l'artésunate injectable dans le traitement du paludisme grave chez l'adulte et l'enfant. <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdmaine?clefr=310>

Avis du HCSP du 17 octobre 2008 relatif à l'élargissement des prescriptions

de la primaquine dans le cadre du traitement du paludisme à *P. vivax* et *P. ovale*. <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdmaine?clefr=48>

BEH. Recommandations sanitaires aux voyageurs 2013;22-23:239-66. <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/>

Société de médecine des voyages et Société française de parasitologie. Recommandations de bonnes pratiques cliniques (texte court). Protection personnelle antivectorielle. <http://www.medecine-voyages.fr/publications/ppavtextecourt.pdf>